

ANTIMYCOTIC AGENT**Patent number:** WO02098430**Publication date:** 2002-12-12**Inventor:** ZELLER DIETER (DE); TROPSCH JUERGEN (DE); SPEAKMAN JOHN-BRYAN (DE); NEUMANN PETER (DE); HEIDENREICH HANS-PETER (DE)**Applicant:** BASF AG (DE); ZELLER DIETER (DE); TROPSCH JUERGEN (DE); SPEAKMAN JOHN-BRYAN (DE); NEUMANN PETER (DE); HEIDENREICH HANS-PETER (DE)**Classification:****- International:** A61K31/555; A61K31/555; (IPC1-7): A61K31/555; A61K31/28; A61K31/30; A61P31/10**- european:** A61K31/555**Application number:** WO2002EP06128 20020604**Priority number(s):** DE20011027244 20010605**Also published as:**

-  EP1399164 (A1)
-  US2005070509 (A1)
-  CA2448040 (A1)
-  EP1399164 (B1)

Cited documents:

-  GB1291460
-  US4143153
-  EP0803192

[Report a data error here](#)**Abstract of WO02098430**

The invention relates to a metallic salt for use in the field of pharmaceutics, to pharmaceutical agents, which contain this metallic salt, and to the use thereof for producing a pharmaceutical agent for treating illnesses associated with mycobionts.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Dezember 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/098430 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/555**, 31/28, 31/30, A61P 31/10

(74) Anwalt: **THALHAMMER, Wolfgang**; Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), Ludwigsplatz 4, 67059 Ludwigsplatz (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/06128**

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Juni 2002 (04.06.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
101 27 244.8 5. Juni 2001 (05.06.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE)**.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ZELLER, Dieter** [DE/DE]; Remlingstrasse 1A, 67346 Speyer (DE). **TROPSCH, Jürgen** [DE/DE]; Im Oberen Berg 81, 67354 Römerberg (DE). **SPEAKMAN, John-Bryan** [GB/DE]; In den Hahndornen 7, 67273 Bobenheim (DE). **NEUMANN, Peter** [DE/DE]; Poststrasse 28, 68309 Mannheim (DE). **HEIDENREICH, Hans-Peter** [DE/DE]; Finkenweg 40, 76547 Sinzheim (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/098430 A1

(54) Title: ANTIMYCOTIC AGENT

(54) Bezeichnung: ANTIMYKOTIKUM

(57) Abstract: The invention relates to a metallic salt for use in the field of pharmaceutics, to pharmaceutical agents, which contain this metallic salt, and to the use thereof for producing a pharmaceutical agent for treating illnesses associated with mycobionts.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Metallsalz zur Verwendung in der Pharmazie, pharmazeutische Mittel, welche es enthalten und die Verwendung zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.

BEST AVAILABLE COPY

ANTIMYKOTIKUM

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Metallsalz zur Verwendung in der Pharmazie, pharmazeutische Mittel, welche es enthalten und die Verwendung zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang 10 stehen.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung eines Bis-(N-Organyl diazeniumdioxy)-Metallsalzes als Mittel zur Behandlung von Menschen und Tieren, die mit schädlichen Mikroorganismen, insbesondere 15 Mycobionten befallen sind.

Es ist bekannt, dass Bis-(N-Organyl diazeniumdioxy)-Salze eine fungizide Wirkung haben. DT-OS 1 817 571 beschreibt beispielsweise eine Mischung aus Alkalihydroxid und einem Schwermetallsalz 20 von N-Nitroso-N-cyclohexylhydroxylamin, die in Holzschutzmitteln als Fungizid eingesetzt wird. Ferner ist aus DE 24 10 603 ein Fungizid für den Holzschutz bekannt, welches Schwermetallsalzdeivate von N-Nitroso-N-cyclohexylhydroxylamin enthält.

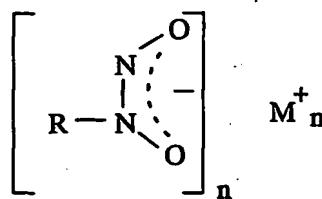
25 Obwohl zahlreiche antimycotische Mittel bekannt, wie beispielsweise Miconazol und Clotrimazol (Canesten®, Fa. Bayer), besteht ein ständiger Bedarf an neuen antimycotischen Wirkstoffen, die neue oder breitere Wirkungsspektren aufweisen oder gegenüber Pilzen aktiv sind, die Resistenzen gegenüber bekannten antimycotischen 30 Mitteln entwickelt haben.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine neue pharmazeutisch aktive, insbesondere antimycotisch wirksame, Verbindung zur Verwendung als Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die Nachteile der herkömmlichen Mittel behebt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass verschiedene Bis-(N-Organyl diazeniumdioxy)-Metallsalze eine starke antimycotische Wirksamkeit gegenüber Organismen besitzen, die bei Menschen oder Tieren Mycosen verursachen können.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher ein Metallsalz der Formel 1:

5



10

wobei

R für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Aryl steht,

15 M⁺ für ein Kationäquivalent steht, und

n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht,

zur Verwendung als Arzneimittel.

20

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung umfasst der Ausdruck 'Alkyl' geradkettige und verzweigte Alkylgruppen. Vorzugsweise handelt es sich dabei um geradkettige oder verzweigte C₁-C₄-Alkylgruppen. Beispiele für Alkylgruppen sind insbesondere Methyl, Ethyl,

25 Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 2-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, 2-Pentyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl,
 30 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl.

Bei der Cycloalkylgruppe handelt es sich vorzugsweise um eine
 35 C₅-C₇-Cycloalkylgruppe, wie Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Bei der Arylgruppe handelt es sich vorzugsweise um Phenyl oder Tollyl.

40

M⁺ steht für ein Kationäquivalent, d. h. für ein einwertiges Kation, den einer positiven Einfachladung entsprechenden Anteil eines mehrwertigen Kations oder einer positiv geladenen metallatomhaltigen Gruppe. Beispielsweise steht M⁺ für ein Alkalimetallkation, wie z. B. Li⁺, Na⁺ oder K⁺. Geeignete zweiwertige Kationen sind z. B. Cu²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺ und Co²⁺. Geeignete dreiwertige Kationen sind z. B. Fe³⁺ und Al³⁺. Geeignete einwertige me-

tallatomhaltige Gruppen sind z. B. zinnhaltige Gruppen der Formel $R^aR^bR^cSn^+$, worin R^a , R^b und R^c unabhängig voneinander für C_{1-6} -Alkylreste stehen. Bevorzugt stehen R^1 , R^2 und R^3 für Butyl, d. h. die metallatomhaltige Gruppe steht für $(C_4H_9)_3Sn^+$.

5

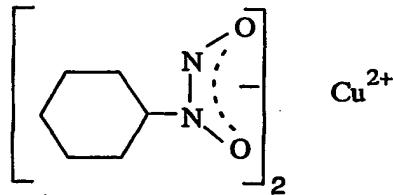
Bevorzugte Kationen sind K^+ , Cu^{2+} und Al^{3+} . Besonders bevorzugt als Metall M ist Kupfer.

Bevorzugte Reste R sind C_5 - und C_6 -Alkyl oder C_5 - und C_6 -Cycloalkylgruppen, insbesondere Cyclohexyl.

Bevorzugte Metallsalze sind N-Cyclohexyldiazeniumdioxy-Kalium und Tris-(N-Cyclohexyldiazeniumdioxy)-Aluminium.

15 Eine besonders bevorzugte Ausführungsform betrifft die erfundungsgemäße Verwendung von Bis-(N-Cyclohexyldiazeniumdioxy)-Kupfer der Formel 2:

20



25

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel 1, wie zuvor definiert, und wenigstens einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable(n) Träger- und/oder Zusatzstoff(e).

30

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person oder einem Tier, die oder das einer derartigen Behandlung bedarf, eine antimycotisch wirkende Menge einer erfundungsgemäßen Verbindung der Formel 1 verabreicht.

Mycobionten, auch Pilze, Fungi oder Mycota genannt, sind eukaryotische Organismen, die unter aeroben Bedingungen wachsen und die benötigte Energie durch Oxidation organischer Substanzen gewinnen. Einige Vertreter, beispielsweise Hefen, sind fakultativ unter anaeroben Bedingungen lebensfähig, wobei die Energiegewinnung durch Gährungsprozesse erfolgt. Zu den Vertretern der Mycobionten zählen beispielsweise Hefe- oder Sprosspilze, Schimmelpilze, dimorphe Pilze und Dermatophyten.

45

Mycosen sind durch Pilze verursachte Erkrankungen, die lokal oder generalisiert auftreten können. Sie treten unter anderem bei Störungen des Immunsystems auf, z. B. bei Antibiotika- oder Cytostatikatherapien, bei der Verabreichung von Steroiden oder Hormonen, 5 nach Bestrahlungen, bei parenteraler Ernährung, bei malignen Erkrankungen, Endokrinopathien oder Immundefekten. Bei systemischen Mycosen werden bevorzugt bestimmte Organe befallen. Dermatomycosen sind beispielsweise Erkrankungen, bei denen bestimmte Pilzarten, insbesondere Dermatophyten und Hefen die Haut und/oder deren 10 Anhangsgebilde befallen. Dabei dringen die Pilze in Haut, Haare, Haarfolikel sowie Finger- oder Zehennägel ein und rufen Symptome wie Bläschenbildung, Exfoliation, Hautschrunde und Erosion hervor, meist verbunden mit Juckreiz und/oder allergischen Ekzemen. Während Dermatomycosen fast ausschließlich Haut, Haare und Nägel 15 befallen, können sich durch Hefen verursachte Mycosen auch auf Schleimhäute und innere Organe ausdehnen.

Es wurde jetzt überraschenderweise gefunden, dass die Metallsalze der Formel 1, insbesondere die Kupfersalze davon, eine starke an- 20 timycotische Wirksamkeit aufweisen. Ein Beispiel einer besonders bevorzugten erfindungsgemäß verwendbaren Verbindung ist Bis-(N-Cyclohexyldiaziniumdioxy)-Kupfer. Das Wirkungsspektrum der erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen umfasst Hefen, Dermatophyten, Schimmelpilze, *Pityrosporum ovale* und biphasische Pilze. 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher erfolgreich als Wirksubstanz zur Behandlung zahlreicher lokaler und systemischer Mycosen bei Mensch und Tier eingesetzt werden. Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Wirkstoffe zur Behandlung von Dermatomycosen, die durch *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophy- 30 ten* und anderer *Trichophyton*-arten, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum* sowie *Scopulariopsis brevicaulis* hervorgerufen werden, und Candidosen, die durch *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* und weitere Candi- daarten verursacht werden.

35 Erkrankungen, bei denen die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden können, sind beispielsweise Störungen des Immunsystems, HIV-Infektionen, AIDS, Hauterkrankungen, Erkrankungen des Atmungswegs und Rachenraums, Systeminfektionen, lokale Infektio- 40 nen, z. B. der Haut, Haare, oder Nägel, Schleimhautinfektionen, Otitis, Pharyngitis, Pneumonie, Pyelonephritis, Cystitis, Endocarditis, Bronchitis und Arthritis.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zuberei- 45 tungen, die ein oder mehrere erfindungsgemäße Wirkstoffe und ein oder mehrere nicht-toxische, inerte pharmazeutisch geeignete Trägermaterialien und gegebenenfalls ein oder mehrere nicht-toxi-

sche, inerte pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe sowie ein oder mehrere nicht-toxische, inerte pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe enthalten.

5 Pharmazeutisch geeignete Materialien sind die im Bereich der Pharmazie, Lebensmitteltechnologie und angrenzenden Gebieten bekannte verwendbaren Stoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern gelisteten, deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen.

10

Die Herstellung der Bis-(N-Organyldiazoniumdioxy)-Metallsalze, die erfindungsgemäß als antimycotische Wirkstoffe eingesetzt werden, erfolgt nach herkömmlichen Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind.

15

Die erfindungsgemäß verwendbaren Wirksubstanzen können beispielsweise als Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder oder Sprays formuliert sein.

20

Geeignete Trägermaterialien für Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate sind übliche Füll- und Streckmittel, wie Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glucose, Mannit und Kieselsäure.

25 Geeignete Trägermaterialien für Suppositorien, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes und Lotionen sind ausgewählt unter Wasser, hydrophilen Komponenten und hydrophoben Komponenten sowie Mischungen davon. Geeignete hydrophile Trägerkomponenten sind z. B. ein-, zwei- oder mehrwertige

30 Alkohole mit vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Sorbit usw. Geeignete hydrophobe Trägerkomponenten sind z. B. Öl- oder Fettkomponenten, wie Paraffin und Paraffinöle; Vaseline; natürliche Fette und Öle wie Rizinusöl, Sojaöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl,

35 Erdnussöl, Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sesamöl, Avocadoöl, Kakao-butter, Mandelöl, Pfirsichkernöl, Lebertran, Schweineschmalz, Walrat, Spermacetöl, Spermöl, Weizenkeimöl, Macadamianussöl, Nachtkerzenöl, Jojobaöl; Fettalkohole, wie Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Oleylalkohol; Fettsäu-

40 ren wie Myristinsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure; Wachse wie Bienenwachs, Carnaubawachs, Candelillawachs, Walrat sowie Mischungen davon.

45 Geeignete Trägermaterialien für Puder oder Sprays sind beispielsweise Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische davon. Sprays können

zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Fluorchlorkohlenwas-
serstoffe, enthalten.

Ferner können die erfindungsgemäßen Zubereitungen ein oder mehrere nicht-toxische, inerte pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe enthalten. Diese können feste, halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff dienen. Beispiele geeigneter Hilfsstoffe sind Gleitmittel, Netzmittel, emulgierende und suspendierende Mittel, konservierende Mittel, Adsorptionsmittel, Antioxidantien, Antireizstoffe, Bindemittel, Chelatbildner, Emulsionsstabilisatoren, Feuchthaltemittel, Filmbildner, Gelbildner, Geruchsmaskierungsmittel, Harze, Hydrokolloide, Lösemittel, Lösungsvermittler, Lösungsverzögerer, Neutralisierungsmittel, Permeationsbeschleuniger, Pigmente, quaternäre Ammoniumverbindungen, Resorptionsbeschleuniger, Rückfettungs- und Überfettungsmittel, Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe, Silikonderivate, Stabilisatoren, Sterilantien, Treibmittel, Trocknungsmittel, Trübungsmittel, Verdickungsmittel, Wachse, Weichmacher, Weißöle sowie weitere Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art. Die Zumischung der Hilfsstoffe und/oder weiterer Zusatzstoffe, wie geruchs- und/ oder geschmacksverbessernder Zusätze oder Färbemittel erfolgt gewünschtenfalls in einer dem Fachmann bekannten Weise.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen oder Granulate können mit den üblichen Überzügen und Hüllen versehen sein, die gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthalten. Sie können auch in microverkapselter Form vorliegen oder so zusammengesetzt sein, dass sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltrakts, gegebenenfalls verzögert abgeben. Dabei können als Einbettungsmasse z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden.

Zur parenteralen Applikation können erfindungsgemäß verwendbare Lösungen oder Emulsionen in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können in verschiedenen Dosierungseinheiten formuliert werden. Die Dosierungseinheiten können beispielsweise einer Einzeldosis, einem Bruchteil einer Einzeldosis oder einem Vielfachen davon entsprechen. Beispiele von Dosierungseinheiten sind ein, zwei, drei oder vier Einzeldosen oder eine halbe, drittel oder viertel Einzeldosis. Eine Einzeldosis enthält dabei vorzugsweise eine Wirkstoffmenge, die einer Tagesdosis entspricht oder der Hälfte, einem Drittel oder einem Viertel davon.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen in den oben genannten pharmazeutischen Zubereitungen sollten in einer Konzentration von etwa 0,0001 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt 0,001 bis 95 Gew.-%, speziell 0,01 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse, enthalten sein. Vorteilhafterweise wird bereits bei sehr geringen Wirkstoffkonzentrationen, wie 0,00015 Gew.-%, bei verschiedenen Mycosen eine therapeutische Wirksamkeit nachgewiesen. Die Zubereitungen können neben den erfindungsgemäßen Wirkstoffen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

10

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach dem Fachmann bekannten Verfahren.

15 Zur vorliegenden Erfindung gehört auch ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen. Dabei wird einer Person oder einem Tier, die oder das einer derartigen Behandlung bedarf, eine antimycotisch wirkende Menge des erfindungsgemäßen Wirkstoffs verabreicht. Der Wirkstoff oder 20 die pharmazeutische Zubereitung kann lokal, oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rectal verabreicht werden, vorzugsweise oral oder lokal.

25 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bei der systemischen Verabreichung in einer Gesamtmenge von etwa 0,3 bis 80 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 3 bis 15 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden zu verabreichen. Die Wirkstoffmenge kann auf einmal verabreicht werden oder auf mehrere Einzelpausen verteilt sein. In einigen Fällen 30 kann es jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungsvorschlägen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung oder der Verabreichungsform. So kann es in manchen Fällen ausreichen, eine geringere Wirkstoffmenge einzusetzen, während 35 die oben genannte Wirkstoffmenge in anderen Fällen überschritten werden kann. Die jeweils am besten geeignete Menge kann der Fachmann leicht ermitteln.

40 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Mittel in Form einer Handelspackung mit wenigstens einem Mittel auf Basis eines Metallsalzes, wie zuvor definiert, zusammen mit Instruktionen für die therapeutische Verwendung.

45 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung eines Metallsalzes der Formel 1, wobei R für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Aryl steht, M⁺ für ein Kationäquivalent steht, und n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht, zur Herstellung eines pharmazeuti-

schen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.

Wird der erfindungsgemäße Wirkstoff als Futtermittelzusatz verwendet, kann er in üblicher Weise zusammen mit dem Futter bzw. der Futterzubereitung oder dem Trinkwasser gegeben werden.

Die Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Wirkstoffs als antimycotisches Mittel wurde in einem in vitro-Agareinarbeitungstest untersucht. Dazu wurden verschiedene Mycobiontenproben in einem Nährmedium aus Sabouraud-Agar kultiviert und mit verschiedenen Wirkstoffmengen versetzt. Die Wirkstoffkonzentration im Medium lag im Bereich von 1 bis 100 ppm. Die Inkubationszeiten lagen zwischen 1 und 21 Tagen. Die Versuche mit Hefen des Candida-Typs zeigten eine wirksame Hemmung des Wachstums bei einer Wirkstoffkonzentration von 50 ppm und einer Inkubationszeit von 2 bis 5 Tagen. Versuche mit Dermatophytenkulturen zeigten eine wirksame Wachstumshemmung bei einer Wirkstoffkonzentration im Bereich von 15 bis 40 ppm nach einer Inkubationszeit von 1 bis 3 Wochen.

20

Beispiele

Beispiel 1:

25 Verwendung von Bis-(N-Cyclohexyldiaziniumdioxy)-Kupfer zur Wachstumshemmung verschiedener Candida-Arten

In einem Agareinarbeitungstest wurde die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindung als Mittel zur Hemmung des Wachstums verschiedener Hefetypen untersucht. Dabei wurde als Nährmedium Sabouraud-Agar verwendet. Es wurden jeweils mehrere Proben nachstehender Hefetypen getestet, welche direkt von erkrankten Patienten isoliert wurden:

- 35 a) *Candida tropicalis*
- b) *Candida albicans*
- c) *Candida glabrata*
- d) *Candida parapsilosis*

40 Die Inokulum-Suspensionen hatten eine Dichte von 10^7 Kolonien bildende Einheiten/ml. Den Kulturen wurde Bis-(N-Cyclohexyldiaziniumdioxy)-Kupfer in einer Menge zugesetzt, so dass eine Endkonzentration von 25 bzw. 50 ppm erreicht wurde. Anschließend wurden die Kulturen bei 30 °C inkubiert und das Wachstum der Isolate nach 45 einer Inkubationszeit von 2 bzw. 5 Tagen bewertet.

Bei einer Wirkstoffkonzentration von 25 ppm wurde bei allen getesteten Isolaten nach 2 und 5 Tagen Inkubationszeit ein fortgeschreitendes Wachstum beobachtet. Bei einer Wirkstoffkonzentration von 50 ppm hingegen blieb ein Wachstum aus.

5

Beispiel 2:

Verwendung von Bis-(N-Cyclohexyldiazeniumdioxy)-Kupfer zur Wachstumshemmung verschiedener Dermatophyten-Arten

10

In einem Agareinarbeitungstest wie in Beispiel 1 beschrieben wurde die Wirksamkeit der erfundungsgemäßen Verbindung zur Hemmung des Wachstums nachstehender Dermatophyten-Kulturen untersucht. Die Wirkstoffkonzentration in den Proben betrugen 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 und 50 ppm. Die Isolate wurde nach einer Inkubationszeit von 7, 14 und 21 Tagen untersucht und das Wachstum ermittelt. Die Wirkstoffkonzentrationen, bei denen eine wirksame Hemmung des Wachstums beobachtet wurde, sind in nachstehender Tabelle gezeigt.

20

Dermatophyt	Wirksame Wirkstoffkonzentration [ppm]		
Inkubationsdauer	7 Tage	14 Tage	21 Tage
Trichophyton rubrum	15	15	15
Trichophyton mentagro- phytes	30	30	30
Microsporum canis	≤ 10	15	15
Epidermophyton flocco- sum	15	20	20
Scopulariopsis brevi- caulis	25	35	40

Die wirksamste Hemmung des Dermatophytenwachstums wurde nach einer Inkubationsdauer von 21 Tagen bei einer Konzentration von 15 bis 40 ppm beobachtet.

40

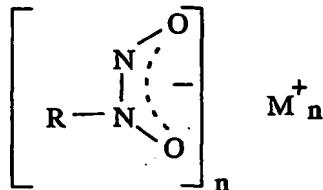
45

Patentansprüche

1. Metallsalz der Formel 1

5

10



wobei

15 R für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Aryl steht,M⁺ für ein Kationäquivalent steht, und

n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht,

20

zur Verwendung als Arzneimittel.

2. Metallsalz nach Anspruch 1, wobei M für ein zweiwertiges Metallkation aus der Gruppe aus Kupfer, Zink, Nickel und Cobalt steht.

25

3. Metallsalz nach Anspruch 2, wobei das Metallkation das Kupferkation ist.

30 4. Metallsalz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei es sich um Bis-(N-Cyclohexyldiazeniumdioxy)-Kupfer handelt.

35

5. Metallsalz nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Krankheiten, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.

40

6. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel 1, wie in Anspruch 1 definiert, und wenigstens einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable(n) Träger- und/oder Zusatzstoff(e).

45

BEST AVAILABLE COPY

11

7. Mittel in Form einer Handelspackung mit wenigstens einem Mittel auf Basis eines Metallsalzes, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zusammen mit Instruktionen für die therapeutische Verwendung.

5

8. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person oder einem Tier, die oder das einer derartigen Behandlung bedarf, eine antimycotisch wirkende Menge einer Verbindung nach Formel 1, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, verabreicht.

10

9. Verwendung eines Metallsalzes der Formel 1, wobei R für C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl oder Aryl steht, M^+ für ein Kationäquivalent steht, und n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht, zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.

20

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/06128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/555 A61K31/28 A61K31/30 A61P31/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 291 460 A (XY) 4 October 1972 (1972-10-04) cited in the application the whole document	1-9
A	US 4 143 153 A (POMMER ERNST-HEINRICH ET AL) 6 March 1979 (1979-03-06) cited in the application the whole document	1-9
A	EP 0 803 192 A (NUNEZ OMAR CRISTIAN ; IANNANTUONO RUBEN FERNANDO (AR); KATZ NOA VER) 29 October 1997 (1997-10-29) the whole document	1-9

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 2002

Date of mailing of the international search report

11/10/2002

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Brück, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06128

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1291460	A	04-10-1972	DE 1817579 A1 AT 290828 B BE 743944 A CH 537699 A CS 171210 B2 DK 127220 B FR 2027479 A5 JP 50019602 B NL 6919306 A ,C SE 362207 B US 3810767 A	09-07-1970 25-06-1971 30-06-1970 15-06-1973 29-10-1976 08-10-1973 25-09-1970 08-07-1975 02-07-1970 03-12-1973 14-05-1974
US 4143153	A	06-03-1979	DE 2410603 A1 AT 345540 B AT 169675 A AU 7807275 A BE 826389 A1 CA 1030445 A1 CH 593774 A5 CS 190465 B2 DD 116125 A5 DK 88375 A ,B, FI 750486 A ,B, FR 2263083 A1 GB 1493207 A HU 168899 B IT 1029957 B JP 1171031 C JP 50121404 A JP 58002041 B NL 7502606 A ,B, NO 750708 A ,B, SE 401125 B SE 7502359 A YU 52875 A1 ZA 7501344 A	18-09-1975 25-09-1978 15-01-1978 12-08-1976 08-09-1975 02-05-1978 15-12-1977 31-05-1979 12-11-1975 03-11-1975 07-09-1975 03-10-1975 30-11-1977 28-08-1976 20-03-1979 17-10-1983 23-09-1975 13-01-1983 09-09-1975 09-09-1975 24-04-1978 08-09-1975 30-06-1982 31-03-1976
EP 0803192	A	29-10-1997	AU 708687 B2 AU 1911997 A CA 2203464 A1 EP 0803192 A1 JP 3127289 B2 JP 10053522 A NZ 314640 A US 6120785 A	12-08-1999 30-10-1997 24-10-1997 29-10-1997 22-01-2001 24-02-1998 24-10-1997 19-09-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06128

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K31/555 A61K31/28 A61K31/30 A61P31/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB 1 291 460 A (XY) 4. Oktober 1972 (1972-10-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-9
A	US 4 143 153 A (POMMER ERNST-HEINRICH ET AL) 6. März 1979 (1979-03-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-9
A	EP 0 803 192 A (NUNEZ OMAR CRISTIAN ; IANNANTUONO RUBEN FERNANDO (AR); KATZ NOA VER) 29. Oktober 1997 (1997-10-29) das ganze Dokument ---	1-9

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfänderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfänderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
1. Oktober 2002	11/10/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Brück, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06128

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
GB 1291460	A	04-10-1972	DE	1817579 A1		09-07-1970
			AT	290828 B		25-06-1971
			BE	743944 A		30-06-1970
			CH	537699 A		15-06-1973
			CS	171210 B2		29-10-1976
			DK	127220 B		08-10-1973
			FR	2027479 A5		25-09-1970
			JP	50019602 B		08-07-1975
			NL	6919306 A ,C		02-07-1970
			SE	362207 B		03-12-1973
			US	3810767 A		14-05-1974
US 4143153	A	06-03-1979	DE	2410603 A1		18-09-1975
			AT	345540 B		25-09-1978
			AT	169675 A		15-01-1978
			AU	7807275 A		12-08-1976
			BE	826389 A1		08-09-1975
			CA	1030445 A1		02-05-1978
			CH	593774 A5		15-12-1977
			CS	190465 B2		31-05-1979
			DD	116125 A5		12-11-1975
			DK	88375 A ,B,		03-11-1975
			FI	750486 A ,B,		07-09-1975
			FR	2263083 A1		03-10-1975
			GB	1493207 A		30-11-1977
			HU	168899 B		28-08-1976
			IT	1029957 B		20-03-1979
			JP	1171031 C		17-10-1983
			JP	50121404 A		23-09-1975
			JP	58002041 B		13-01-1983
			NL	7502606 A ,B,		09-09-1975
			NO	750708 A ,B,		09-09-1975
			SE	401125 B		24-04-1978
			SE	7502359 A		08-09-1975
			YU	52875 A1		30-06-1982
			ZA	7501344 A		31-03-1976
EP 0803192	A	29-10-1997	AU	708687 B2		12-08-1999
			AU	1911997 A		30-10-1997
			CA	2203464 A1		24-10-1997
			EP	0803192 A1		29-10-1997
			JP	3127289 B2		22-01-2001
			JP	10053522 A		24-02-1998
			NZ	314640 A		24-10-1997
			US	6120785 A		19-09-2000